

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003851

International filing date: 07 March 2005 (07.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-065251
Filing date: 09 March 2004 (09.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/JP 2005/003851

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

08.3.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 3 月 9 日
Date of Application:

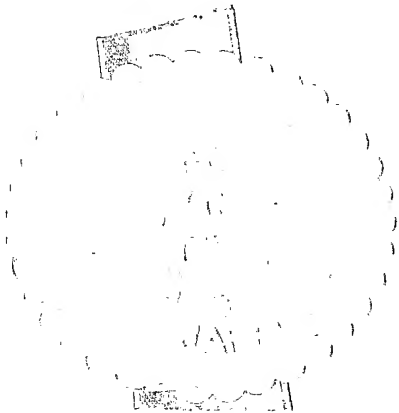
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 6 5 2 5 1
Application Number:

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 0 6 5 2 5 1

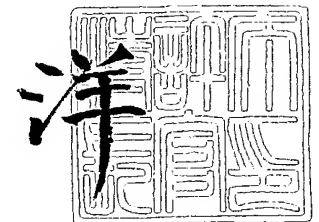
出 願 人 独立行政法人科学技術振興機構
Applicant(s):



2 0 0 5 年 4 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 5 - 3 0 3 3 5 8 7

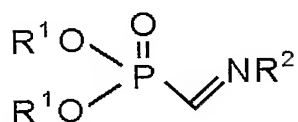
【書類名】 特許願
【整理番号】 PS04-1650
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 - 1 9
 【氏名】 小林 修
【特許出願人】
 【識別番号】 503360115
 【氏名又は名称】 独立行政法人 科学技術振興機構
【代理人】
 【識別番号】 100110249
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 下田 昭
【選任した代理人】
 【識別番号】 100113022
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 赤尾 謙一郎
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 205203
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

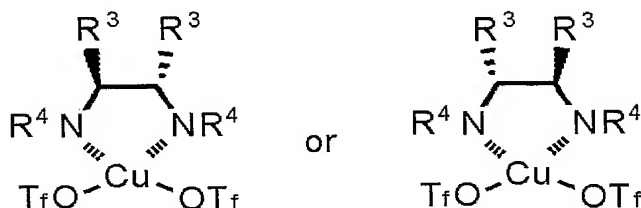
下式

【化 1】



(式中、 R^1 はアルキル基、 R^2 はアミノ基の保護基を表す。) で表される α -イミノホスホン酸エステルと求核剤を反応させることからなり、下式

【化2】

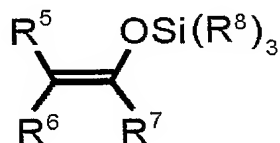


(式中、 R^3 及び R^4 は、同一であっても異なってもよく、アリール基又はアラルキル基を表す。) で表されるキラル銅触媒の存在下で行うアミノホスホン酸誘導体の製法。

【請求項2】

前記求核剤が下式

【化3】



(式中、 R^5 及び R^6 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を表し、 R^7 は置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基又はスルフィド基 ($-SR^9$; R^9 はアルキル基を表す。)を表し、 R^8 は、それぞれ同一であっても異なってもよく、アルキル基を表す。)で表されるシリルエノールエーテルである請求項 1 に記載の製法。

【請求項 3】

反応系に活性プロトンを持つ化合物を添加剤として加える請求項 1 又は 2 に記載の製法。

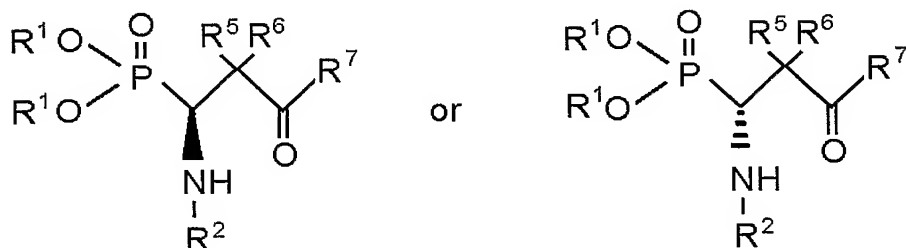
【請求項 4】

前記添加剤がヘキサフルオロイソプロピルアルコール（HFIP）である請求項３に記載の製法。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の製法により製造され、下式

【化4】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び R^7 は前記と同様に定義される。) で表されるアミ

ノホスホン酸誘導体。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミノホスホン酸誘導体の製法

【技術分野】

【0001】

この発明は、キラル銅触媒の存在下で α -イミノホスホン酸エステルと求核剤とを反応させてアミノホスホン酸誘導体を製造する方法に関し、より詳細には、キラル銅触媒の存在下で α -イミノホスホン酸エステルと求核剤との不斉付加反応により光学活性 α -アミノ- γ -オキソホスホン酸誘導体を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

α -アミノホスホン酸誘導体は、 α -アミノ酸の類縁体として薬学や生化学分野で重要な位置を占めているが、光学活性な α -アミノホスホン酸誘導体の合成方法は確立されていない。従来の α -アミノホスホン酸誘導体の製法は立体選択性は高いが、光学活性な α -アミノホスホン酸誘導体を与える化学量論量の不斉源が知られていなかった（非特許文献2、3）。近年、柴崎らにより触媒量の不斉金属触媒を用いたイミンのヒドロホスホニル化が報告されたが（非特許文献4、5）、より効率的で一般性の高い手法が求められている。

本発明者らはこれまで様々な金属や配位子、或いは反応基質を利用した不斉触媒反応を検討してきたが、近年、キラルな銅触媒を用いてN-アシルイミノエステルから α -アミノ酸誘導体を効率的に製造する方法を見いだした（特許文献1、非特許文献6）。

【0003】

【特許文献1】特開2003-260363

【非特許文献1】Kafarski, P.; Lejczak, B. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. Ed.; John Wiley and Sons, 2000; Chap. 12, p 407.

【非特許文献2】Schollkopf, U.; Schutze, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 45.

【非特許文献3】Schrader, T.; Kober, R.; Steglich, W. *Synthesis* 1986, 372.

【非特許文献4】Sasai, H.; Arai, S.; Tahara, Y.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6656.

【非特許文献5】Kukhar, V. P. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. Ed.; John Wiley and Sons, 2000; Chap. 5, p 127.

【非特許文献6】Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2507.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、 α -イミノホスホン酸エステルへのエナンチオ選択的な不斉求核付加反応を効率的に触媒する反応系を提供することを目的とする。

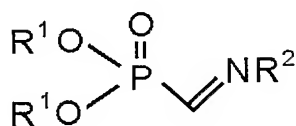
しかし、 α -アミノホスホン酸エステルは、N-アシルイミノエステルに比べてルイス塩基性が強いいため、上記と同様の反応系では反応生成物からのルイス酸触媒の活性中心である銅原子の解離が遅くなり、反応速度やエナンチオ選択性の低下が予想された。

【課題を解決するための手段】

【0005】

即ち、本発明は、下式

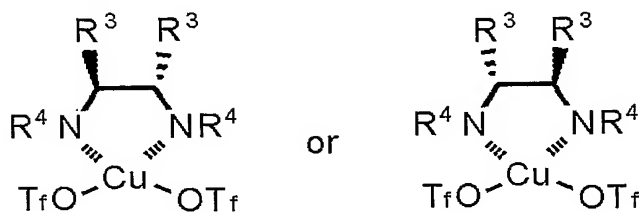
【化1】



（式中、 R^1 はアルキル基、 R^2 はアミノ基の保護基を表す。）で表される α -イミノホ

スホン酸エステルと求核剤を反応させることからなり、下式

【化2】



(式中、 R^3 及び R^4 は、同一であっても異なってもよく、アリール基又はアラルキル基を表す。) で表されるキラル銅触媒の存在下で行うアミノホスホン酸誘導体の製法である。

【発明の効果】

【0006】

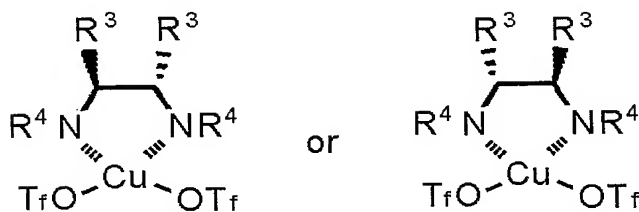
本発明のキラル銅触媒を用いた α -イミノホスホン酸エステルに対するシリルエノレートの付加反応は、特に H F I P 等の適当な添加剤を添加することにより、高い化学収率及び不斉収率で進行し、対応する N-保護- α -アミノ- γ -オキソホスホン酸誘導体を与えることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本反応系に用いるキラル銅触媒は下式で表される。

【化2】

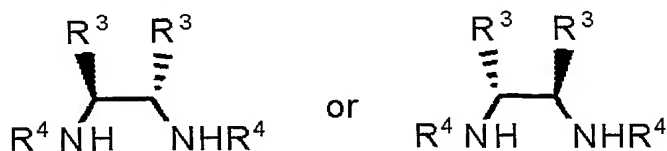


式中、 R^3 及び R^4 は、同一であっても異なってもよく、アリール基又はアラルキル基を表す。アリール基としてはフェニル基やナフチル基が好ましく、これら芳香環が置換基を有していてもよい。アラルキル基の芳香環も同様である。OTf は OSO_2CF_3 (トリフラート) を表す。

【0008】

この触媒は、イミンへの不斉付加反応に於いて優れたエナンチオ選択的を示し、銅 (II) トリフラートと下式

【化5】

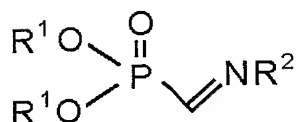


(式中、 R^3 及び R^4 は前記と同様に定義される。) のキラルジアミンから調整される。

【0009】

本発明の反応物である α -イミノホスホン酸エステルは下式で表される。

【化1】



R^1 は、同一であっても異なってもよく、好ましくは同一であり、アルキル基、好ましくは炭素数が 1～4 のアルキル基である。

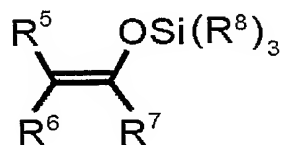
R^2 はアミノ基の保護基を表す。このアミノ保護基として、例えば、Troc(トリクロロエトキシカルボニル、 Cl_3CCH_2OCO-)、Boc(*t*-ブトキシカルボニル)、Teoc(トリメチルシリルエトキシカルボニル、 $Me_3SiCH_2CH_2OCO-$)、Ac(アセチル基)、 $CH_3(CH_2)_nCO-$ 等のアシル基等が挙げられるが、ウレタン型アミノ保護基が好ましく、特にTroc(基)が好ましい。

合成原料としての α -イミノホスホン酸ジエステルは、N-保護- α -アミノプロモメチルホスホン酸ジエステルより高分子固定化ピペリジンを用いてイミンとし、濾過によりポリマー成分を除去した溶液をそのまま使用することができる。

【0010】

一方、求核剤としては、アリルトリクロロシラン等のアリルシラン化合物も挙げられるが、下式で表されるシリルエノールエーテルが好ましい。

【化3】



R^5 及び R^6 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基、好ましくは共に水素原子を表す。

R^7 はアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基又はスルフィド基 ($-SR^9$; R^9 はアルキル基、好ましくは炭素数が 1～4 のアルキル基を表す。) を表す。アリール基としてはフェニル基及びナフチル基が挙げられ、アラルキル基としてはベンジル基が挙げられる。これら芳香環はハロゲン原子、短鎖アルキル基、水酸基、アミノ基、ニトロ基等の置換基を有していてもよい。

R^8 は、それぞれ同一であっても異なってもよく、好ましくは同一であり、アルキル基、好ましくは炭素数が 1～3 のアルキル基を表す。

【0011】

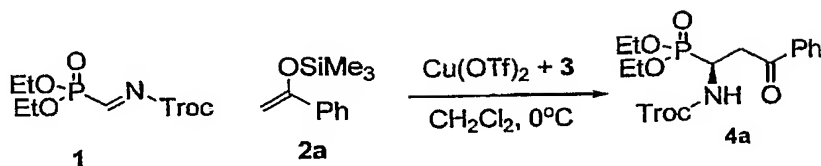
この反応系には任意に活性プロトンを持つ化合物、例えば、水、アルコール類、カルボン酸類を添加してもよい。

この添加剤の、キラル銅触媒(化2)を用いて、シリルエノールエーテルの α -イミノホスホン酸エステルへの付加反応における効果を検討した。この際、シリルエノールエーテルとしてはベンズアルデヒド由来のトリメチルシリルエノールエーテルを、 α -イミノホスホン酸エステルとしてはN-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)イミノメチルホスホン酸ジエチルエステルを用いた。

各種の添加剤を検討した結果、表1に示すように、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール(HFIP)(Tetrahedron 1997, 53, 17015; J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4480)が本反応系の添加剤として有効であることを見いだした。

【0012】

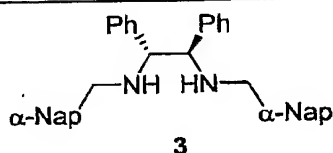
【表 1】



Entry	additive	yield (%)	ee (%)
1	-HFIP (1.0 eq)	78	49
2	HFIP (1.0 eq)	87	65
3 ^a	HFIP (1.0 eq)	81	89
4 ^{a b}	HFIP (2.0 eq)	78	93
5 ^{a b}	HFIP (2.0 eq), MS3A (50 g/mol)	82	92
6 ^{a b}		86	91

^a 1 was slowly added for 8.0 h.

^b 2 was slowly added for 8.0 h.

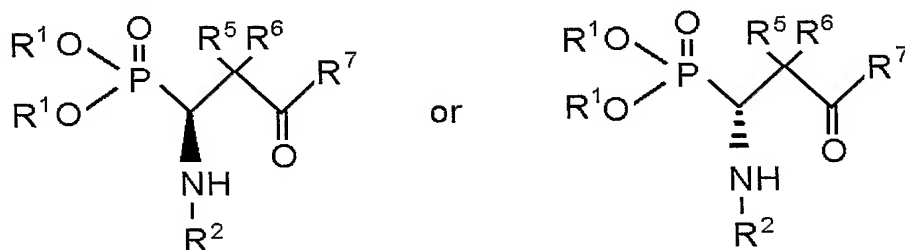


この検討の結果、本反応系にはHFIPとモレキュラーシーブ3Aの添加が、化学収率及び不斉収率の双方に有効であることが明らかとなった。一方、HFIPを添加しない場合でも、触媒への基質の添加を48時間かけて行うことにより、ほぼ同様の化学収率及び不斉収率が達成できた。

【0013】

上記α-イミノホスホン酸エステルとシリルエノールエーテルを反応させると下式で表される光学活性α-アミノホスホン酸誘導体が得られる。

【化4】



(式中、R¹、R²、R⁴、R⁵及びR⁷は前記と同様に定義される。)

【0014】

この不斉触媒反応系の調整は以下のように行うことが好ましい。

有機溶媒中で銅(II)トリフラートとキラルジアミンを混合したのち適宜攪拌する。ここで用いられる有機溶媒は、炭化水素又はハロゲン化炭化水素などを用いることができる。中でも、塩化メチレンやトルエンあるいはそれらの混合溶媒が好適であり、溶媒の量は、反応基質の濃度が0.01~0.2Mの範囲が好適である。触媒系の調整温度に特に制約はないが、混合する際は室温付近で行うのが簡便である。触媒の熟成時間は適宜に考慮され、通常30分から24時間、好ましくは3時間から6時間の範囲である。銅(II)トリフラートとキラルジアミンの比率は1:1~1:2、好ましくは1:1.0~1:1.2である。触媒の使用量は、反応基質に対して0.1%~30%、好ましくは5%~20%である。

【0015】

次にモレキュラーシーブを加え、続いてHFIPを加える。モレキュラーシーブの量は攪拌に支障をきたさない範囲で、基質1mmolに対して10~500mgで、好ましくは50~300mgである。シリルエノレートは0℃付近で加えるのが好ましい。HFIPは溶媒で適宜希釈して添加されるが、その使用量は基質に対して0~5当量、好ましく

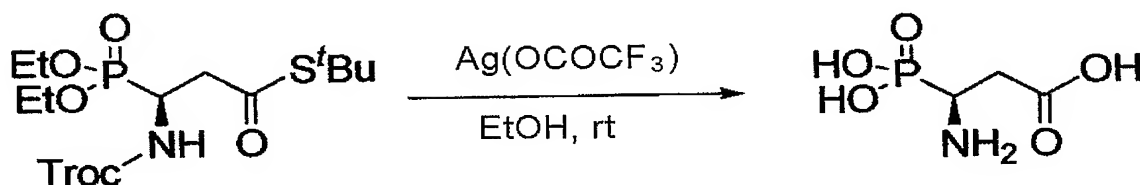
は 0 ~ 2 当量の間で適宜決定される

最後に、このようにして調整された触媒系にシリルエノレート化合物溶液、続いて α -イミノホスホン酸ジエステルの溶液を加えるが、この添加速度は反応に大きな影響を与える。通常は 2 時間 ~ 20 時間程度で添加するが、一般的にはゆっくり添加した方が好結果を与えることが多いため、必要に応じて時間を延長することもある。

【0016】

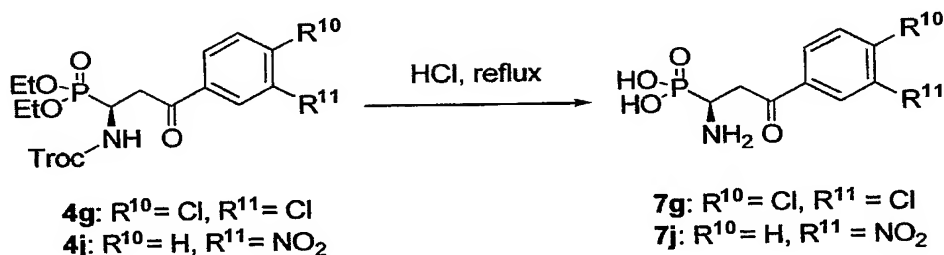
本触媒反応系で得られる α -アミノ- γ -オキソホスホン酸誘導体は、以下のルートにより容易にアスパラギン酸類縁体 (化 6) や酵素阻害剤有用化合物 (化 7) への変換が可能である。また、 γ -位のカルボニル基をメチレン基に変換することも可能である (化 8)。

【化 6】



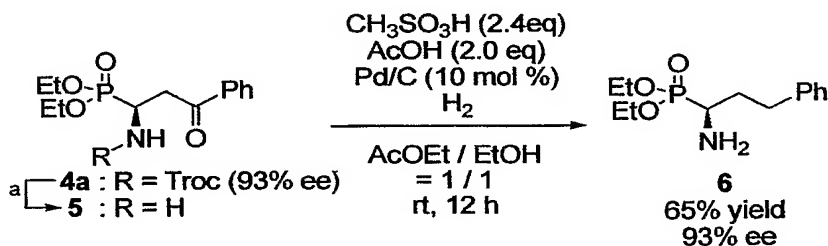
【0017】

【化 7】



【0018】

【化 8】



^a Zn (7.0 eq), AcOH, rt, 2.0 h, 96%

【0019】

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

以下の実施例において、各種の物性は以下の機器及び方法で測定した。

- (1) NMRスペクトル: JEOL-LA300又はJEOL-LA500 (日本電子 (株) 製)
- (2) IRスペクトル: JASCO FT/IR-610 (日本分光 (株) 製)
- (3) 旋光度: JASCO P-1010 (日本分光 (株) 製)

シリルエノールエーテルは下記文献記載の方法により合成し、イミンはジクロロメタンとDMF中、モレキュラーシーブの共存下で対応するアルデヒドとフェノール誘導体から調整したものを再結晶して使用した。他の試薬はすべて市販品を購入し、必要に応じて精製して使用した。反応はすべてアルゴン雰囲気下で実施した。

【0020】

- (1) Catalytic Asymmetric Synthesis of γ -Amino Phosphonates Using Enantioselective

Carbon-Carbon Kafarski, P.; Lejczak, B. Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. Ed.; John Wiley and Sons, 2000; Chap. 12, p 407.

(2) Schollkopf, U.; Schutze, R. Liebigs Ann. Chem. 1987, 45.

(3) Schrader, T.; Kober, R.; Steglich, W. Synthesis 1986, 372.

(4) Sasai, H.; Arai, S.; Tahara, Y.; Shibasaki, M. J. Org. Chem. 1995, 60, 6656.

(5) Kukhar, V. P. Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R.

Ed.; John Wiley and Sons, 2000; Chap. 5, p 127.

【0021】

製造例 1 イミノホスホン酸ジエステル溶液の調整

ブロモー (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) メチルホスホン酸ジエステル (0.3 mmol) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液にピペリジノメチルポリスチレン (3.7 mmol/g, 2243 mg, 0.9 mmol) とモレキュラーシーブ 4A (30 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間攪拌した後、メンブランフィルター (Whatman 0.15 μ m) を通して濾過し、濾液をそのまま以下の反応に使用した。

【実施例 1】

【0022】

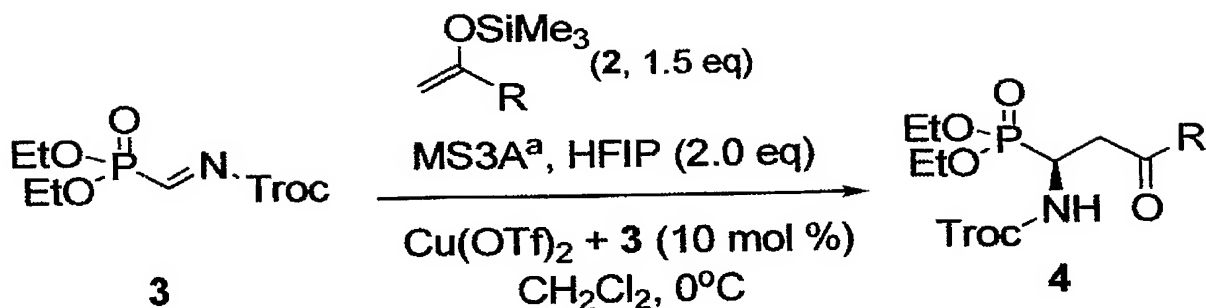
HFIP 共存下での、キラル銅触媒を用いたイミノホスホン酸ジエステルへのシリルエノールエーテルの付加反応

銅 (II) トリフラート (20 μ mol) とキラルジアミン (22 μ mol) に塩化メチレン (1.5 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。モレキュラーシーブ 3A (10 mg) を加えた後、0℃に冷却し、表 2 に示す求核剤 (シリルエノールエーテル、0.1 mmol) の塩化メチレン (0.5 ml) 溶液と HFIP (0.4 mmol) の塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を加えた。続いて製造例 1 で得た N-保護- α -イミノホスホン酸ジエステルの塩化メチレン溶液 (0.1 M, 2 ml) と、再度、シリルエノールエーテル (0.2 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液をゆっくり (通常 8 時間) 滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、有機層が青くなるまで激しく攪拌し、有機層を塩化メチレンで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的とする N-保護- α -アミノ- γ -オキソホスホン酸ジエステル誘導体を得た。

【0023】

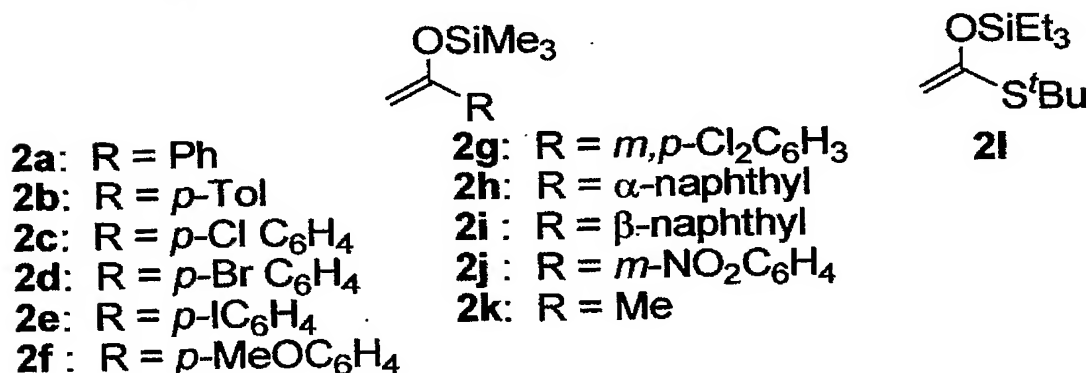
表 2 に求核剤、生成物、反応収率及び光学純度を示す。

【表 2】



Entry ^b	Nucleophile	Product	Yield (%)	ee(%)
1	2a	4a	86	91
2	2b	4b	82	85
3	2c	4c	71	91
4	2d	4d	86	86
5	2e	4e	80	89
6	2f	4f	82	76
7	2g	4g	83	92
8	2h	4h	79	92
9	2i	4i	84	87
10	2j	4j	88	94
11	2k	4k	70	89
12	2l	4l	69	90

^a 50 g/mol ^b **1** and **2** were slowly added for 8 h.



【0024】

上記に従って合成して得られたN-トリクロロエトキシカルボニル- α -アミノ- γ -オキシホスホン酸ジチルエステルの物性を以下に示す。

(1S)-[3-Oxo-3-phenyl-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (**4a**): [α]_D²⁷ -6.34 (92% ee, c 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.96 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.47 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.9-4.7 (1H, m), 4.2-4.1 (4H, m), 3.6-3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 196.0 (d, J = 1

0.7 Hz), 154.0 (d, $J = 5.7$ Hz), 136.2 (s), 133.5 (s), 128.7 (s), 128.1 (s), 95.3 (s), 74.7 (s), 63.2 ($J = 6.5$ Hz), 62.8 ($J = 6.3$ Hz), 44.4 (d, $J = 160.0$ Hz), 38.2 (d, $J = 4.2$ Hz), 16.3 ($J = 5.8$ Hz), 16.3 ($J = 5.8$ Hz); IR 3743, 3239, 3053, 2982, 2360, 1739, 1691, 1598, 1579, 1544, 1449, 1393, 1367, 1229, 1146, 1031, 972, 819, 757, 737 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; $t_R = 18.4$ min (R), $t_R = 23.0$ min (S)

【0025】

(1S)-[3-oxo-3-p-tolyl-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4b): $[\alpha]^{26}_D -4.50$ (85% ee, c 1.63, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.86$ (2H, m), 7.27 (2H, m), 4.81 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.9-4.7 (1H, m), 3.6-3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 195.7$ (d, $J = 9.8$ Hz), 154.1 (s), 144.5 (s), 133.8 (s), 129.4 (s), 128.3 (s), 95.4 (s), 74.7 (s), 63.2 (d, $J = 6.6$ Hz), 62.8 (d, $J = 6.5$ Hz), 44.7 (d, $J = 160.4$ Hz), 38.1 (s), 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3432, 3241, 3047, 2981, 2099, 1739, 1686, 1607, 1545, 1439, 1410, 1367, 1231, 1183, 1147, 1031, 978, 817, 766, 736, 542, 465 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; $t_R = 19.4$ min (minor, R), $t_R = 25.9$ min (major, S) Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{P}$ C:43.01, H:4.88, N:2.95. Found C:42.75, H:5.12, N:2.98

【0026】

(1S)-[3-(4-Chloro-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4c): $[\alpha]^{26}_D -2.71$ (91% ee, c 0.56, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.90$ (2H, m), 7.46 (2H, m), 5.74 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.9-4.7 (1H, m), 4.2-4.1 (4H, m), 3.6-3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 194.9$ (s), 154.0 (s), 135.0 (s), 132.1 (s), 129.7 (s), 128.9 (s), 95.3 (s), 74.8 (s), 63.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 62.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 44.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 38.3 (s), 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3437, 3060, 2988, 2360, 2092, 1742, 1685, 1627, 1544, 1470, 1392, 1369, 1260, 1220, 1146, 1124, 1081, 1030, 968, 861 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; $t_R = 21.8$ min (R), $t_R = 34.5$ min (S) Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{P}$ C:38.81 H:4.07 N:2.83. Found C:39.01 H:4.37 N:2.83

【0027】

(1S)-[3-(4-Bromo-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4d): $[\alpha]^{26}_D -5.63$ (92% ee, c 4.33, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.82$ (2H, m), 7.62 (2H, m), 6.03-5.90 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.66 (1H, d), 4.90-4.60 (1H, m), 4.20-4.11 (4H, m), 3.51-3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 195.1$, 154.0, 135.0, 132.1, 129.7, 128.9, 95.3, 74.8, 63.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 62.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 44.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 38.3, 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3447, 2989, 2084, 1735, 1683, 1641, 1586, 1545, 1395, 1227, 1151, 1029, 976, 813, 728, 548 cm^{-1} ; LRMS (FAB) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrCl}_3\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 537.9355. Found 537.9343; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min, $t_R = 21.5$ min (R), $t_R = 34.5$ min (S).

【0028】

(1S)-[3-(4-Iodo-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4e): $[\alpha]^{27}_D -5.67$ (89% ee, c 1.89, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.84$ (2H, m), 7.66 (2H, m), 6.3-5.8 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.9-4.6 (1H, m), 4.2-4.1 (4H, m), 3.55-3.30 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 195.1$, 154.0, 135.0, 132.1, 129.7, 128.9, 95.3, 74.8, 63.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 62.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 44.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 38.3, 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3447, 2989, 2084, 1735, 1683, 1641, 1586, 1545, 1395, 1227, 1151, 1029, 976, 813, 728, 548 cm^{-1} ; LRMS (FAB) $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrCl}_3\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 537.9355. Found 537.9343; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min, $t_R = 21.5$ min (R), $t_R = 34.5$ min (S).

m), 1.35-1.25 (6H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 195.4, 154.0, 138.1, 135.5, 129.5, 101.8, 95.3, 74.7, 63.4 (d, J = 6.8 Hz), 62.9 (d, J = 6.8 Hz), 44.5 (d, J = 159.8 Hz), 38.3, 16.5, 16.4, 16.3; IR 3436, 3247, 3055, 2981, 2318, 2098, 1738, 1635, 1581, 1541, 1438, 1394, 1367, 1229, 1146, 1082, 979, 819, 730, 549 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 15.7 min (R), t_R = 29.7 min (S); Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{P}$ C: 32.76 H: 3.44 N: 2.39. Found C: 32.60 H: 3.58 N: 2.49

【0029】

(1S)-[3-(4-Methoxy-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4f): $[\alpha]^{26}_D$ -6.47 (68% ee, c 2.09, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.94 (2H, m), 6.94 (2H, m), 6.1-5.8 (1H, m), 4.81 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.8-4.7 (1H, m), 4.2-4.1 (4H, m), 3.55-3.32 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 194.6, 163.9, 154.0, 135.6, 129.4, 129.7, 113.9, 95.4, 74.7, 63.2 (d, J = 6.6 Hz), 62.8 (d, J = 6.6 Hz), 55.5, 44.7 (d, J = 159.7 Hz), 37.8, 16.5 (d, J = 4.9 Hz), 16.3 (d, J = 5.7 Hz); IR 3473, 2319, 2087, 1680, 1547, 1449, 1398, 1362, 1227, 1150, 1029, 967, 810, , 729, 689, 547 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 490.0356. Found 490.0374; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 31.0 min (minor, R), t_R = 47.0 min (major, S)

【0030】

(1S)-[3-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4g): $[\alpha]^{27}_D$ -5.88 (89% ee, c 4.05, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7.90 (2H, m), 7.46 (2H, m), 5.74 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.80 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.67 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.9-4.7 (1H, m), 4.2-4.1 (4H, m), 3.6-3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 195.1, 154.0, 135.0, 132.1, 129.7, 128.9, 95.3, 74.8, 63.3 (d, J = 7.5 Hz), 62.9 (d, J = 7.4 Hz), 44.5 (d, J = 160.5 Hz), 38.3, 16.5 (d, J = 5.8 Hz), 16.3 (d, J = 5.8 Hz); IR 3235, 3050, 2981, 2355, 1739, 1687, 1590, 1570, 1540, 1444, 1400, 1367, 1228, 1146, 1094, 1032, 975, 823, 738, 557, 526, 461 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_5\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 527.9471. Found 527.9496; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 14.4 min (R), t_R = 26.6 min (S)

【0031】

(1S)-[3-Naphthalen-1-yl-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4h): $[\alpha]^{27}_D$ -6.33 (92% ee, c 0.99, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.65 (1H, m), 8.02-7.85 (3H, m), 7.64-7.46 (3H, m), 6.20-5.75 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.67 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.85-4.70 (1H, m), 4.2-4.10 (4H, m), 3.64-3.52 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 197.7, 154.0, 134.7, 134.0, 133.4, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 126.6, 125.8, 124.3, 95.4, 74.7, 63.3 (d, J = 7.4 Hz), 62.9 (d, J = 6.8 Hz), 44.9 (d, J = 158.9 Hz), 38.3 (s), 16.5, 16.4, 16.3; IR 3430, 3240, 3052, 2987, 2364, 2099, 1744, 1691, 1541, 1508, 1438, 1394, 1370, 1254, 1146, 1099, 1029, 968, 802, 777, 738, 541 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 510.0407. Found 510.0422; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; t_R = 14.3 min (R), t_R = 21.6 min (S)

【0032】

(1S)-[3-Naphthalen-2-yl-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4i): $[\alpha]^{25}_D$ -16.4 (87% ee, c 1.41, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 8.49 (1H, m), 8.02-7.84 (2H, m), 7.65-7.50 (2H, m), 6.2-6.0 (1H, m)

, 4.82 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 5.0-4.8 (1H, m), 4.25-4.10 (4H, m), 3.75-3.50 (2H, m), 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 196.0, 154.1, 135.7, 133.6, 132.4, 130.2, 129.6, 128.8, 128.6, 127.8, 126.9, 123.7, 95.4$ (s), 74.7 (s), 63.3 (d, $J = 7.4$ Hz), 62.9 (d, $J = 6.8$ Hz), 44.7 (d, $J = 160.4$ Hz), 38.3, 16.5, 16.4, 16.3; IR 3852, 3237, 3056, 2986, 2359, 2102, 1737, 1685, 1628, 1596, 1542, 1469, 1438, 1392, 1369, 1226, 1146, 1124, 1030, 969, 859, 821, 735, 546, 476 cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; $t_R = 20.0$ min (R), $t_R = 32.1$ min (S); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{P}$ C: 47.03, H: 4.54, N: 2.74 Found C: 47.33, H: 4.74, N: 2.73

【0033】

(1S)-[3-(3-Nitro-phenyl)-3-oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-propyl]-phosphonic acid diethyl ester (4j): $[\alpha]^{27}_D -8.46$ (94% ee, c 2.12, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 7.90$ (2H, m), 7.46 (2H, m), 5.74 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.9-4.7 (1H, m), 4.2-4.1 (4H, m), 3.6-3.35 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 195.1$ (s), 154.0 (s), 135.0 (s), 132.1 (s), 129.7 (s), 128.9 (s), 95.3 (s), 74.8 (s), 63.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 62.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 44.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 38.3 (s), 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3233, 3049, 2987, 1739, 1698, 1614, 1531, 1478, 1440, 1392, 1352, 1228, 1147, 1093, 1031, 970, 887, 819, 735, 545 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 505.0101. Found 505.0123; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; $t_R = 28.3$ min (minor, R), $t_R = 53.0$ min (major, S)

【0034】

(1S)-[3-Oxo-1-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-butyl]-phosphonic acid diethyl ester (4k): $[\alpha]^{23}_D -3.61$ (89% ee, c 1.16, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 6.2-5.4$ (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.6-4.4 (1H, m), 4.3-4.0 (4H, m), 2.94 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.22 (3H, s), 1.332 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.326 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 195.1$ (s), 154.0 (s), 135.0 (s), 132.1 (s), 129.7 (s), 128.9 (s), 95.3 (s), 74.8 (s), 63.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 62.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 44.5 (d, $J = 160.5$ Hz), 38.3 (s), 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); IR 3437, 3053, 2988, 1735, 1643, 1542, 1400, 1369, 1226, 1149, 1095, 1032, 968, 819, 729, 544 cm^{-1} ; HRMS (FAB); Exact mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 398.0094. Found 398.0087

【0035】

(3S)-3-(Diethoxy-phosphoryl)-3-(2,2,2-trichloro-ethoxycarbonylamino)-thiopropionic acid S-tert-butyl ester (4l): $[\alpha]^{28}_D -10.68$ (90% ee, c 2.83, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 5.90-5.75$ (1H, m), 4.77 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.65-4.50 (1H, m), 4.25-4.05 (4H, m), 3.10-2.75 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.332 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.329 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 196.0$ (d, $J = 18.9$ Hz), 153.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 95.3 (s), 74.7 (s), 63.2 (d, $J = 9.0$ Hz), 62.9 (d, $J = 8.2$ Hz), 48.7 (s), 46.2 (s), 44.1 (s), 43.6 (s), 43.5 (s), 29.6 (s), 16.4, 16.4, 16.3 IR cm^{-1} ; Chiral HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min; $t_R = 34.1$ min (minor, R), $t_R = 38.3$ min (major, S); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{PS}$ C: 35.57 H: 5.33 N: 2.96, Found C: 35.30 H: 5.08 N: 3.02

【実施例 2】

【0036】

H F I P 非共存下での、キラル銅触媒を用いたイミノホスホン酸ジエステルへのシリルエノールエーテルの付加反応

銅 (II) トリフラート ($20 \mu\text{mol}$) とキラルジアミン ($22 \mu\text{mol}$) に塩化メチレン (1.5 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。モレキュラーシーブ 3A (10 mg) を加えた後、 0°C に冷却し、シリルエノールエーテル (2a、 0.1 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を加えた。続いて製造例 1 で得た N-保護- α -イミノホスホン酸ジエステルの塩化メチレン溶液 (0.1 M , 2 ml) と、再度、シリルエノールエーテル (0.2 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液をゆっくり (通常8時間) 滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、有機層が青くなるまで激しく攪拌し、有機層を塩化メチレンで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、HF-ピリジン (数滴) を加えた。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加え、塩化メチレンで数回抽出、有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的とする N-保護- α -アミノ- γ -オキシホスホン酸ジエステル誘導体を得た。結果は表 1 に示す (Entry 1)。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 α -イミノホスホン酸エステルへのエナンチオ選択的な不斉求核付加反応を効率的に触媒する反応系を提供する。

【解決手段】 キラル銅触媒（特開2003-260363）の存在下で α -イミノホスホン酸エステルと求核剤（例えば、シリルエノールエーテル）との不斉付加反応により光学活性 α -アミノ- γ -オキシホスホン酸誘導体を製造する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 6 5 2 5 1
受付番号	5 0 4 0 0 3 8 4 4 8 9
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0 0 9 2
作成日	平成 1 6 年 3 月 1 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 16 年 3 月 9 日

特願 2 0 0 4 - 0 6 5 2 5 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 3 6 0 1 1 5]

1. 変更年月日 2 0 0 3 年 1 0 月 1 日
[変更理由] 新規登録
住 所 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号
氏 名 独立行政法人 科学技術振興機構

2. 変更年月日 2 0 0 4 年 4 月 1 日
[変更理由] 名称変更
住 所 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号
氏 名 独立行政法人科学技術振興機構